HYDROCORTISONE BIOCODEX 100 mg, lyophilisat (flacon) et solution pour usage parentéral

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYDROCORTISONE BIOCODEX 100 mg, lyophilisat (flacon) et solution pour usage parentéral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hydrogénosuccinate d'hydrocortisone
Quantité correspondante à hydrocortisone ....100,00 mg

Bicarbonate de sodium .... 23,19 mg
Hydrogénophosphate de sodium dodécahydraté .... 7,00 mg
Acide phosphorique concentré ....q.s……pH = 7 à 8

Composition de l'ampoule de solvant

Eau pour préparations injectables .... 2,00 ml

Pour une ampoule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

lyophilisat (flacon) et solution pour usage parentéral

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Insuffisance surrénale aiguë
- Insuffisance surrénale transitoire du nouveau-né
- Hyperplasie congénitale des surrénales avec syndrome de perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie intraveineuse, intramusculaire possible.

Chez l'adulte : 100 à 200 mg en injection intraveineuse (ou éventuellement en injection IM).
Chez l'enfant et le nourrisson : jusqu'à 5 mg/kg.
A renouveler en fonction des données cliniques (état général, pouls, tension artérielle) et biologiques (ionogrammes, glycémie).

Mode d'administration

Dissoudre le lyophilisat obligatoirement dans le solvant pour garantir l'isotonie fatale. La solution obtenue sera utilisée dans un délai de 24 heures.

L'administration de la solution d'hydrocortisone se fait dans la majorité des cas par injection directe dans la tubulure de perfusion. Elle peut également se faire en IV directe lente.

La solution d'hydrocortisone peut être adjointe aux solutions glucosées ou chlorurées sodiques des perfusions ou au sang. L'adjonction à des solutions glucosées n'est valable

que si la durée d'écoulement du flacon n'excède pas 4 heures. L'adjonction au sang conservé n'est possible que si le flacon s'écoule en moins de 2 heures.

Les autres mélanges doivent être évités.

4.3. Contre-indications

Les contre-indications habituelles de la corticothérapie générale ne s'appliquent pas aux doses substitutives recommandées.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Un traumatisme crânien par lui-même, quelle qu'en soit la gravité, ne représente pas une indication d'administration de corticoïdes par voie injectable. Les résultats d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo ont montré une augmentation de la mortalité précoce (à deux semaines) et tardive (à six mois) après un traumatisme crânien chez les patients recevant de l'hémisuccinate de méthylprednisolone, comparé au groupe placebo.

Les causes de la surmortalité dans le groupe méthylprednisolone n'ont pas été établies.

Aux doses substitutives recommandées pour ce produit les précautions d'emploi et les mises en garde des corticoïdes ne sont pas justifiées (risques infectieux…).

L'équilibre hydroélectrolytique doit être maintenu et le régime diététique normalement salé.

En période de stress : infection intercurrente, fièvre importante, traumatisme, intervention chirurgicale, maladie grave, la posologie doit être transitoire augmentée (multipliée par deux par exemple) pour revenir rapidement à la posologie antérieure une fois l'épisode aigu passé.
En cas d'intervention chirurgicale, cette spécialité doit être administrée à dose plus importante que la cortisone par voie orale, par exemple 300 mg par jour le jour de l'intervention avec une décroissance progressive. En cas de chaleur importante, la posologie peut aussi nécessiter d'être légèrement augmentée et surtout la prise de sel doit être renforcée ainsi que la prise de minéralo-corticoïde en cas d'insuffisance surrénale primitive. En cas de trouble digestif empêchant la prise orale, cette spécialité est utilisée à plus forte dose. Le traitement substitutif ne doit pas être interrompu : risque d'insuffisance surrénale aiguë. Les patients doivent porter sur eux une carte d'insuffisance surrénalienne avec mention de leur traitement (en cas d'accident).

Lors de l'accouchement, la dose d'hydrocortisone doit être augmentée dès le début du travail et administrée par voie parentérale à partir du moment où la patiente doit rester à jeun. La dose habituellement conseillée est équivalente à celle devant couvrir une intervention chirurgicale. La décroissance doit être rapide dans le post-partum.

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Ce risque est augmenté lors de la co-prescription avec des fluoroquinolones et les chez les patients dialysés avec hyperparathyroïdisme secondaire ou ayant subi une transplantation rénale.

De rares cas de réactions anaphylactiques étant survenus chez les patients traités par une corticothérapie parentérale, une attention particulière sera portée avant toute administration chez des sujets présentant un terrain atopique.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive à des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopages.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

- **Sultopride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- **Vaccins vivants atténués**

Risque de maladie vaccinale généralisée, potentiellement mortelle.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Anticoagulants oraux**

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

- **Autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulant, amphotéricine B IV, tétracosactide)**

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec, si besoin, correction.

- **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- **Digitaliques**

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographiques.

- **Insuline, metformine, sulfamides, hypoglycémiants**

Augmentation de la glycémie avec parfois acidocétose par diminution de la tolérance aux glucides due aux corticoïdes.
Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

- **Isoniazide**

Décrit pour la prednisolone : diminution des concentrations plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique.

- **Médicaments donnant des torsades de pointes sauf sultopride (cf. associations déconseillées) :** antiarythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, dysopyramide) et antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (thiorizadine, chlopromazine, lévomépromazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, véralipride), bépridil cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes.
Corriger auparavant toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

- **Rifampicine**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par la rifampicine : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.
Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

- **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone)**

Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible).

<u>Associations à prendre en compte</u>

- **Antihypertenseurs sauf bêta-bloquants**

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

- **Curares non dépolarisants**

Risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).

- **Fluoroquinolones**

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

4.6. Grossesse et allaitement

<u>Grossesse</u>

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes et notamment de l'hydrocortisone lors du premier trimestre.

L'insuffisance surrénale maternelle doit être traitée en cours de grossesse, en adaptant la posologie de l'hydrocortisone à la clinique, si besoin (voir rubrique 4.4).

<u>Allaitement</u>

L'hydrocortisone étant excrétée dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

En cas de sous-dosage on peut observer :

- asthénie, hypotension orthostatique ;
- hyperkaliémie.

Désordres hydro-électrolytiques :

Hypokaliémie. Alcalose hypokaliémique. Rétention hydrosodée avec hypertension artérielle.

Troubles endocriniens et métaboliques :

Prise de poids, gonflement du visage. Diminution de la tolérance au glucose. Parfois irrégularités menstruelles.

Troubles cutanés :

Atrophie cutanée. Retard de cicatrisation, ecchymoses, acné.

Troubles neuro-psychiques :

Surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.

Troubles musculo-squelettiques :

Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones.

De rares cas de réactions anaphylactiques ont pu être rapportés chez les patients traités par des corticostéroïdes par voie parentérale (voir rubrique 4.4).

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

HORMONE GLUCOCORTICOIDE

Hormone glucocorticoïde physiologique du cortex surrénal.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injections intraveineuse, le pic sérique est atteint très rapidement ; la concentration est encore de 50 % du taux maximal 1 heure et demie après l'injection.

Après injection intramusculaire, la résorption est du même ordre qu'après la prise oral d'hydrocortisone :

- Le taux maximal est atteint en 1 heure,
- Retour au taux basal de la sécrétion endogène en 3 à 5 heures.

Biotransformation : hépatique, rénale.
Élimination urinaire sous forme de glycuronides conjugués surtout.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

30 mois.
La solution reconstituée se conserve 24 heures.

6.3. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

6.3. Nature et contenance du récipient

Lyophilisat en flacon (verre) de 3 ml + 2 ml de solvant en ampoule (verre)

6.4. Mode d’emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

335 723-4 : lyophilisat en flacon (verre) + 2 ml de solvant en ampoule (verre)
335 724-0 : lyophilisat en flacon (verre) + 2 ml de solvant en ampoule (verre) ; boîte de 10

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTIONS ET DE DELIVRANCE

Liste I.

9. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR L E MARCHE

BIOCODEX
7 avenue Gallieni
94250 GENTILLY

10. DATE D’APPROBATION / VERSION

27 Octobre 1992 / 20 Août 2012.